

氏 名	保野 陽子
学 位 の 種 類	博士 (理学)
学 位 記 番 号	第 5997 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	<b><math>\alpha</math>-ジフェニルホスホノグリシネートを用いた立体選択的 <math>\alpha,\beta</math>-デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発と天然物合成への応用 (Stereoselective Synthesis of <math>\alpha,\beta</math>-Dehydroamino Acid Esters Using <math>\alpha</math>-(Diphenylphosphono)glycinate and Its Application to Natural Product Synthesis)</b>
論文審査委員	主査 教 授 品田 哲郎      副査 教 授 飯尾 英夫 副査 教 授 森本 善樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

$\alpha,\beta$ -デヒドロアミノ酸は生理活性を有する天然物の構成成分として見出されているとともに、 $\alpha$ -アミノ酸合成前駆体としても広く用いられている。また、立体配座が固定された特性により、ペプチドの立体配座固定への利用、生理活性の向上や加水分解酵素に対する耐性を獲得できることが知られている。このような背景からデヒドロアミノ酸の合成研究は活発に行われてきたが、これまでの方法は熱力学的に安定な *Z*-モノ置換体を与えるものであり、*E*-体やジ置換体については合成法のみならずペプチド化研究についても遅れをとっていた。本論文は新たな合成法が望まれていた *E*-モノ置換体・ジ置換体の立体選択的合成法の開発と生理活性天然物合成への展開についてまとめたものである。

本論文は全五章から成り、第一章ではデヒドロアミノ酸に関する化学的背景を述べている。第二章では新たに開発したホスホン酸エステルを用いた *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法について述べている。様々な条件を検討した結果、NaI,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  の三種の添加剤を使い分けることで種々の *E*-体を立体選択的に合成出来ることを明らかにした。第三章では *E*-モノ置換デヒドロアミノ酸エステルを原料とする新規な  $\beta,\beta$ -ジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発について述べている。*Z*-選択的な  $\beta$ -ヨウ素化と根岸カップリングを組み合わせることにより、これまで困難であったジ置換体の *E/Z* 両異性体の立体制御合成を達成した。第四章・第五章では上述の合成法を用いた生理活性天然物合成への展開について述べている。第四章では phomopsin A のトリペプチド側鎖の合成において、第五章ではイオンチャネル型グルタミン酸受容体アンタゴニストであるカイトセファリン誘導体の合成において、新規合成法の有用性を明らかにした。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

$\alpha,\beta$ -不飽和デヒドロアミノ酸 (Dhaa) は生物活性天然物にしばしば見出される非天然型アミノ酸である。Dhaa は、 $\beta$ 位に存在する置換基の数と幾何異性の違いにより、五つの種類に分類される。そのうち、 $\beta$ 位に一つ置換を持つ *E*-体、および、 $\beta$ 位に二つの置換基を持つ二置換の *E*-および *Z*-体は、立体選択的合成法が限られていたために、それらを利用したペプチド科学・生命科学研究は大きな遅れを取っていた。

本研究では、まず、合成法に制約があった三つの Dhaa 類について、それらの立体選択的合成法を確立する研究に取り組んでいる。第一章では Dhaa に関する研究背景が述べている。第二章では、 $\beta$ 位に一つ置換基を有する *E*-Dhaa の立体選択的合成法について述べている。新規なホスホノグリシンを利用することで、目的物を簡便に合成する方法を開発した。第三章では、 $\beta$ 位に二つの置換基を有する Dhaa の合成について述べている。第二章で確立した一置換 *E*-Dhaa を原料とし、立体選択的ヨウ素化と根岸反応を組み合わせたオリジナルな手法により、*E*-体と *Z*-体の二つの幾何異性体を作り分けた。第四章と第五章では新たに開発した合成法を用いて、Phomopsin A の全合成研究と、イオンチャネル型グルタミン酸受容体に作用するカイトセファリンの類縁体合成と活性評価研究へと展開した。

このように、本研究は、Dhaa の合成に残された課題を解決し、その有用性を、複雑な天然物の合成研究において実証した。よって、博士 (理学) を授与するに値すると審査した。